玉米赤霉烯酮和脱氧血腐镰刀菌烯醇对雌性动物的生殖毒性及作用机制

高　爽　梁　珍　邓俊良*　杨颜铱　陈　芸

(四川农业大学动物医学院，动物疫病与人类健康重点实验室，环境公害与动物疾病四川省高校重点实验室，成都 611130)

摘　要：镰刀菌毒素玉米赤霉烯酮（ZEA）和脱氧血腐镰刀菌烯醇（DON）广泛存在于受污染的谷物和饲料中。体内和体外研究表明，ZEA和DON均可影响雌性动物的繁殖性能，引起生殖器官、胎儿形态，生殖细胞成熟率，性激素分泌的改变。本文综述了ZEA和DON对雌性动物繁殖性能的影响及潜在的作用机制。

关键词：玉米赤霉烯酮；脱氧血腐镰刀菌烯醇；雌性动物；生殖毒性；作用机制

中图分类号：S811.2；S829.9　　　文献标识码：A　　　　　文章编号：

玉米赤霉烯酮（又名F-2毒素，ZEA）和脱氧血腐镰刀菌烯醇（又名呕吐毒素，DON）是谷物和饲料中常见污染菌——镰刀菌产生的霉菌毒素。ZEA、DON的毒性作用已引起世界上许多国家和地区的重视。欧盟将DON作为饲料受霉菌毒素污染的重要参考值以及饲料中毒素含量上限的标志，规定饲料原料谷物及其产品中DON最高限量为8 mg/kg；4月龄以内的犊牛饲料中DON不超过2 mg/kg[1]。美国规定饲料用谷物及其副产品(除玉米外)DON最高限量为5 mg/kg。我国规定部分配合饲料（猪、犊牛和泌乳期动物饲料）中DON最高限量为1 mg/kg，牛和家禽饲料中DON最高限量为5 mg/kg；玉米中ZEA的最高限量为0.5 mg/kg。在已知的多种真菌毒素中，镰刀菌毒素是危害动物健康、降低饲料营养价值和造成经济损失最主要的毒素之一[2]。近年来，动物因摄入经霉菌毒素污染饲料造成繁殖力下降，生产性能降低，免疫抑制以及继发其他疾病的情况越来越严重，严重阻碍了畜牧业的发展[3]。本文就镰刀菌毒素ZEA、DON对雌性动物繁殖性能的影响及其毒性作用的机制做一综述。

1　ZEA、DON的污染情况

基金项目：国家自然科学基金（31072182）；“长江学者和创新团队发展计划”创新团队项目（IRT0848）；四川农业大学双支计划（3571537）

作者简介：高　爽（1993-），女，满族，，辽宁锦州人，硕士研究生，研究方向为动物环境公害性疾病。E-mail:　619934002@qq.com

*通信作者：邓俊良，教授，博士生导师，E-mail:　dengjl213@126.com

目前欧洲、亚洲、非洲和美洲都有动物镰刀菌毒素中毒的报道[4]。Njobeh等[5]对南非92份复合饲料霉菌毒素含量调查发现，ZEA和DON污染率较高，含量分别为30~610 μg/kg、124~2 352 μg/kg，并且多为混合污染。Steit等[6]对83份饲料和饲料原料分析发现霉菌毒素总数有139种，其中镰刀菌毒素最为常见，ZEA和DON的阳性检出率分别为49%和75%。百奥明公司在2013年上半年检测的79份玉米、70份小麦和21份麸皮中发现，DON是霉菌毒素污染的主体，污染率在87%以上，其中麸皮中DON污染远比玉米严重，污染率达到100%[7]。对湿热地区四川饲料原料中的霉菌毒素含量的调查表明，小麦及小麦副产物中DON检出率分别为72.7%和71.4%，其中含量最大值为1 562 μg/kg；ZEA检出率分别为87.0%和100%，其中含量最大值为3 711.6 μg/kg[8]。黄广明等[9]发现，尽管ZEA和DON 2013年的检出量较上一年有所降低，但对小麦及麦麸类的污染仍然比较严重。由此可见，镰刀菌毒素ZEA和DON的污染广泛而严重，其中DON危害更大。

2 镰刀菌毒素 ZEA 和 DON 对雌性动物的生殖毒性

2.1 ZEA 对雌性动物生殖功能的影响

ZEA具有和雌激素类似的结构，可与雌激素受体结合，发挥雌激素效应，其作用强度为雌激素的1/10。ZEA可引起卵巢病变，干扰动物排卵，延长发情间期，减少胎仔数或不孕，诱导母猪出现慕雄狂、假孕及子宫内膜病变等[10]。

2.1.1 对雌性动物生殖细胞的影响

早期关于体外培养猪卵母细胞的研究表明，猪卵母细胞退化率随α-ZEA和β-ZEA（3.75～90 μmol/L）剂量的增加而逐渐增高，且α-ZEA比β-ZEA的作用效果更显著[11]。此外，ZEA（10 μg/L）能减少次级卵母细胞经分裂后产生卵子和第2极体的量，同时显著降低精子穿透MⅡ期卵母细胞的能力而抑制卵母细胞的继续发育，即降低卵母细胞激活率[12]。

而近年的体外试验研究表明，ZEA通过破坏细胞骨架，诱导卵母细胞纺锤体形态异常，增加异常染色体数量、肌动蛋白的表达和分布，进而抑制猪和小鼠卵巢颗粒细胞和卵母细胞增殖和活力，降低成熟率，且ZEA与卵巢颗粒细胞增殖呈剂量依赖性[13-14]。

2.1.2 对性激素分泌的影响

ZEA不仅是雌激素受体的配体，还是甾类合成和代谢酶的竞争底物，且ZEA与类固醇激素相似，可作为重要的转录因子参与生物转化。体内和体外试验表明，ZEA对孕酮和雌激素

的分泌均有影响，但具体是抑制还是促进作用尚存争议。

研究发现ZEA（75 μg）和其衍生物α-ZEA和β-ZEA（含量分别为15和30 μmol/L）可分别降低猪卵巢颗粒细胞[15]和雌性比格犬血清孕酮含量，提高雌性比格犬血清17-β雌二醇含量[16]。但Cortinovis等[17]研究发现，在体外培养猪卵巢颗粒细胞中添加9.4 μmol/L ZEA可促进猪卵巢颗粒细胞孕酮分泌，并且不影响雌二醇的含量。由此可见，ZEA在低浓度下促进孕酮的分泌，而高浓度则表现为抑制孕酮的分泌。此外，ZEA及其衍生物的活性不同，这可能是造成孕酮和雌二醇含量变化存在差异的另一重要原因。

2.1.3 其他毒性作用

体内试验表明，ZEA可引起雌性动物生殖器官形态和功能的异常，主要表现为动物发情周期紊乱，子宫内膜和腺体增生，血管扩张以及卵巢组织损伤等[18-20]。

给21日龄断奶仔猪连续22 d饲喂含1 mg/kg ZEA的饲粮，仔猪表现出外阴增大，生殖器重量增加[21]。未性成熟母猪长期（48 d）口服小剂量的ZEA(20和40 μg/kg)后，出现子宫壁组织增生，子宫充血发红、肿胀[22]。可见，性成熟之前的母猪摄入ZEA后的症状与ZEA的雌激素效应密切相关。妊娠母猪摄入经ZEA（10和50 mg/kg）污染饲粮后，其乏情期天数与ZEA剂量呈现线性关系，当ZEA剂量增加时，断奶母猪发情间期也随之延长，此外，生殖细胞减少量增加[23]。而后备母猪饲喂含ZEA（3 mg/kg）饲粮可导致第1胎不孕[24]。由此表明，不同阶段母猪的敏感性存在一定差异，后备母猪对ZEA最敏感，引起猪敏感性不同的机制尚不明确，还待进一步研究。

Koraichi 等[25]给妊娠 7~20 d 内的大鼠每天皮下注射 1 mg/kg 体重的 ZEA，发现 ZEA 影响母体组织和胎儿肝脏腺苷三磷酸结合盒式蛋白(ATP-binding cassette transporter,ABC)转运底物含量和雌激素受体 1(*ESR*1) mRNA 表达水平，进而干扰胎儿发育。Zhao 等[26]将含有 20 mg/kg ZEA 的饲粮饲喂雌性小鼠后发现 F0、F1 和 F2 代发情期提前；胚胎着床率、妊娠率和产仔数降低；妊娠间期增加，F1 和 F2 代妊娠期延长，F2 代的生育率减少。由此表明，ZEA 能通过胎盘屏障影响胎儿生长发育，且毒性强度与母体所处的时期和摄入剂量有关。

ZEA对雌性动物的生殖毒性作用主要体现在抑制卵巢颗粒细胞和卵母细胞的增殖与活力，降低成熟率，干扰孕酮和雌激素合成方面。此外，ZEA还可引起雌性动物生殖器官形态和功能异常。

2.2 DON 对雌性动物生殖功能的影响

2.2.1 对雌性动物生殖细胞的影响

体外试验研究发现，1.88~3.40 μmol/L的DON可显著抑制猪、牛卵母细胞和卵巢颗粒细胞的增殖，降低成熟率及减少减数分裂 II 期卵母细胞的比例[11,17,27]。

Schoevers等[28]分别在体外培养猪的卵丘卵母细胞复合体培养液中添加0.02、0.20和2.00 μmol/L的DON，发现2.00 μmol/L的DON可抑制卵丘扩散并诱导卵丘细胞死亡，42 h后减少猪卵母细胞减数分裂 II 期的形成并导致减数分裂纺锤体的畸形，且异倍体卵裂球明显高于对照组，进而抑制猪卵母细胞的发育。

由此表明，DON对卵母细胞和卵巢颗粒细胞毒性作用主要是通过抑制卵丘细胞增殖和诱导其死亡，干扰卵母细胞减数分裂进程，抑制卵母细胞和卵巢颗粒细胞的增殖和分化而发挥间接毒性作用。因卵丘细胞能够为卵母细胞减数分裂提供能量，在卵母细胞的发育、成熟、排卵等过程中发挥着重要作用[29]。

2.2.2 对性激素分泌的影响

Cortinovis等[17]和Ranzenigo等[30]研究发现，1 μg/mL DON对经促卵泡生成素（FSH）诱导的猪卵巢颗粒细胞分泌孕酮和雌二醇产生抑制作用。然而Medvedova等[31]研究发现1 μg/mL DON刺激体外培养的猪卵巢颗粒细胞孕酮的分泌。造成这种差异的原因可能是二者的培养条件不同，因Medvedova等[31]试验用的是含血清的猪卵巢颗粒细胞培养液（其孕酮的合成依赖外源性胆固醇[32]），而Cortinovis等[17]和Ranzenigo等[30]用的是不含血清的培养液。

2.2.3 其他毒性作用

DON可能作为一种潜在的内分泌干扰物质引起动物采食量下降，生产性能降低，生殖能力低下，并可通过胎盘屏障作用于胚胎，引起畸形胎、弱胎和死胎等。

Díaz-Llano等[33]给妊娠（91±3）d的母猪饲喂含DON 5.5 mg/kg的饲粮直至分娩后21 d，发现妊娠母猪的体重显著降低，仔猪死亡率显著增加，哺乳母猪的采食量显著下降，体重降低，发情间隔延长，但不影响母猪乳中营养成分。在对雌性妊娠小鼠胎儿器官形成期的研究发现，腹腔注射DON（1.6、2.5、3.3、4.2、5和10 mg/kg体重）可通过改变子宫组织形态，导致胎儿发育异常，引起胎儿死亡率和吸收率增加[34]。另有学者发现SD孕鼠灌胃DON（2.5和5.0 mg/kg体重）后表现出胎儿体重减轻，体长变短，弱胎率增加，骨骼发育不良，出现畸

形，早期和晚期死亡率显著增加等胚胎毒性；此外，随着毒素剂量增加，孕鼠唾液分泌量也逐渐增加，这可能是孕鼠呕吐反射受到刺激的结果[35]。

综上所述，DON对雌性动物的生殖毒性作用与ZEA对雌性动物生殖毒性作用相似，主要体现在抑制卵巢颗粒细胞和卵母细胞增殖和活力，降低成熟率，干扰孕酮和雌激素合成，引起生殖器官形态和功能异常以及造成胚胎毒性等方面。

3 ZEA、DON 的生殖毒性作用机制

3.1 激素介导效应

ZEA及其代谢产物通过与雌激素受体（ER）结合，刺激ER介导的信号转导通路，从而发挥雌激素样作用。雌激素的经典受体包括ERα和ERβ 2种亚型，细胞质和细胞核内均有分布。在细胞质中的ER作为运载体将雌激素转运到细胞核内，然后与雌激素受体反应元件（ERE）结合，刺激靶基因转录，发挥相应的生物学效应。

ER具有2种转录激活区：氨基酸的非配基依赖的转录活性区（AF1）和配基依赖的转录活性区2（AF2），后者可经激素诱导激活，二者协同作用调控雌激素应答基因[36]。*ERα*和*ERβ*的组织分布和表达量与动物种属、性别和年龄等有关，*ERα*主要在子宫内表达，而*ERβ*主要在卵巢皮质基质细胞和颗粒细胞中表达[37-38]。

研究发现，生殖细胞增殖受ERα调控，而ERβ调控细胞的分化和生殖器官的发育[39]。王定发等[40]在饲粮中添加0.5~2.0 mg/kg的ZEA后发现后备母猪子宫、阴道组织*ERα*基因转录水平上调，而*ERβ*基因转录水平下调。这表明ZEA对雌激素受体具有激活和拮抗2种作用，且雌激素活性的调节主要受ERα的调控。

雌激素受体介导细胞分裂周期可能是ZEA生殖毒性作用效应(激素介导)的另一种机制。Quirk等[41]研究发现雌二醇可促使卵巢颗粒细胞G0/G1期转为S期，增加S期细胞相对百分比。由于ZEA与雌激素结构相似，所以有学者推测，ZEA一方面可直接影响生殖细胞分裂，干扰细胞周期；另一方面卵巢颗粒细胞在G1期转为S期最为敏感，最容易受ZEA毒性发生细胞凋亡[42]。因此，ZEA可通过雌激素受体介导细胞分裂周期而发挥毒性作用。

3.2 细胞凋亡

最新研究证实，细胞凋亡是ZEA、DON诱导雌性动物生殖毒性作用机制之一。线粒体是细胞能量合成和贮存及物质代谢、能量转化重要场所，在调节细胞凋亡的过程中处于核心

位置。事实上，线粒体上附有多种促凋亡可溶性线粒体膜间蛋白（SIMPs），包括细胞色素C，凋亡诱导因子（AIF）和核酸内切酶G（EndoG），这些蛋白随着线粒体膜通透性变化从线粒体释放，然后再参与凋亡反应[43]。线粒体可介导半胱氨酸蛋白依赖性和非依赖性细胞凋亡。细胞色素C通常涉及半胱氨酸蛋白酶依赖的细胞凋亡，而AIF和EndoG能以半胱氨酸蛋白非依赖性的方式诱导细胞凋亡[44]。线粒体在细胞凋亡中的变化包括释放凋亡诱导蛋白，丧失电子转移功能并减少能量的产生，线粒体跨膜电位的消失等。线粒体在细胞凋亡中起最基本的作用，是凋亡的执行者。

研究表明，线粒体通路和含半胱氨酸的天门冬氨酸蛋白水解酶（cysteinyl aspartate specific proteinase,Caspase）介导的途径是ZEA诱导凋亡的关键[45]。Zhu等[14]在研究ZEA诱导猪卵巢颗粒细胞凋亡的机理时发现，线粒体膜电位显著降低，*Caspase*-3和*Caspase*-9的表达上调。结果表明，ZEA通过Caspase依赖性的线粒体凋亡途径诱导猪卵巢颗粒细胞凋亡。此外，ZEA可间接诱导卵巢组织*p*53基因活化，导致GADD45上调，从而诱导细胞周期停滞在G2/M期，利于细胞修复损伤的DNA。如果DNA损伤严重，修复失败，则*p*53启动凋亡程序诱导卵巢颗粒细胞凋亡。其机制是*p*53的活化可以上调*Bax*和下调*Bcl*-2，破坏线粒体膜的完整性，导致细胞色素c从线粒体释放到胞质中，从而形成凋亡体复合物并激活Caspase-9，激活的Caspase-9切割并激活Caspase-3，激活的Caspase-3再裂解死亡底物，从而导致卵巢颗粒细胞凋亡[19,46]。

Guerrero-Netro等[47]发现DON能增加体外培养牛卵巢颗粒细胞丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)3/1、MAPK14（P38）和MAPK8[c-Jun氨基末端激酶（JNK）]磷酸化水平，诱导前凋亡蛋白*FASL* mRNA丰度增加，促进牛卵巢颗粒细胞凋亡。Medvedova等[31]研究发现10、100和1 000 ng/mL DON不影响体外培养猪卵巢颗粒细胞*Caspase*-3的表达量。由此表明，DON介导牛卵巢颗粒细胞凋亡与MAPK家族激酶有关，能促进MAPK磷酸化；而DON诱导猪卵巢颗粒细胞凋亡可能通过Caspase非依赖性凋亡通路。

3.3 氧化应激

研究表明氧化应激是ZEA和DON造成生殖细胞损伤机制之一。正常状况下，机体ROS和自由基与抗氧化系统维持平衡状态，当细胞受损，这种平衡就被打破，进而发生氧化应激。ZEA和DON可通过加速自由基产生和损害抗氧化系统来加速脂质的过氧化反应。

Capcarova等[48]在体外培养猪卵巢颗粒细胞至75%融合并形成单层时（5～7 d）添加低、中、高剂量的DON和ZEA（10/10、100/100和1 000/1 000 ng/mL）共培养24 h后发现，低剂量的DON和ZEA使超氧化物歧化酶（SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（GPx）的活性增强，但高剂量组卵巢颗粒细胞暴露毒素后SOD和GPx活性降低，总抗氧化能力下降。

体外培养大鼠卵巢颗粒细胞中添加ZEA（1.25、5.00、20.00和80.00 μg/mL）继续培养48 h后发现，MDA含量显著增加并且呈现剂量依赖性[11]。由此表明，一定含量范围内的ZEA和DON可促进猪和大鼠卵巢颗粒细胞中活性氧（ROS）的生成，产生脂质过氧化物(LPO)，LPO可进一步分解为各种有细胞毒性的物质如丙二醛(MDA)，降低抗氧化酶活性，造成细胞脂质过氧化损伤，干扰卵巢颗粒细胞增殖及凋亡。

4 镰刀菌毒素 ZEA 和 DON 的生殖毒性互作效应研究

谷物、饲料原料及饲料中的霉菌毒素污染通常为混合污染，主要原因是一种霉菌会产生多种毒素且各种霉菌毒素产生的条件相似。ZEA和DON是最常检出的镰刀菌毒素，二者的互作效应是目前研究的热点。

霉菌毒素互作效应是指2种或2种以上霉菌毒素同时存在，对动物毒性反应所表现出来的相互关系。当多种霉菌毒素联合应用时的互作效应可分为加性效应、亚加性效应、协同效应、增效效应和颉颃效应[0]。

将自然污染ZEA和DON饲粮饲喂母猪（ZEA 0.088 mg/kg和DON 3.07 mg/kg，连续饲喂5周）和小鼠（ZEA 1 897 μg/kg 和DON 3 875 μg/kg，连续饲喂4周）后，卵母细胞减数分裂过程中染色质形态异常，卵母细胞成熟率和激活率受到抑制，从而影响卵子的发育。荧光强度分析发现，小鼠卵母细胞DNA总甲基化水平升高，H3K9me3和H4K20me3含量也增加[50-51]。此结果表明ZEA和DON可通过表观遗传修饰作用降低小鼠卵母细胞的发育能力。

张静等[52]在小鼠饲粮中添加ZEA和DON（分别为2和8 mg/kg），可明显提高小鼠子宫指数，联合染毒表现为增效效应。而在体外培养牛卵巢颗粒细胞培养液中分别添加3.1 μmol/L的α-ZEA（或β-ZEA）和3.3 μmol/L的DON 2 d后，卵巢颗粒细胞数量减少，增殖受到抑制，孕酮含量显著降低，且联合染毒的效应表现为协同作用。单独染毒试验发现α-ZEA和β-ZEA均促进雌激素分泌，DON抑制雌激素分泌。但联合染毒试验发现α-ZEA和DON促进雌激素分泌，而β-ZEA和DON抑制雌激素分泌[27,53]。造成这种差异的原因可能是α-ZEA的毒性强于

β-ZEA。由此表明，ZEA和DON联合染毒可协同提高小鼠子宫指数、抑制卵巢颗粒细胞增值和降低孕酮含量。

5 小 结

镰刀菌毒素ZEA和DON均可引起雌性动物繁殖障碍，主要通过激素介导、细胞凋亡和氧化应激等方式，影响动物生殖器官和胚胎的发育、生殖细胞的增殖与活力及性激素的分泌。目前，ZEA对动物繁殖性能的影响已经引起广泛关注，但DON对动物繁殖性能的影响研究较少，且作用机制不够深入，联合毒素互作效应有待进一步研究。

参考文献：

[1] DÖLL S,DÄNICKE S.The *Fusarium toxins* deoxynivalenol (DON) and zearalenone (ZON) in animal feeding[J].Preventive Veterinary Medicine,2011,102(2):132–145.

[2] GRENIER B,APPLEGATE T J.Modulation of intestinal functions following mycotoxin ingestion:meta-analysis of published experiments in animals[J].Toxins,2013,5(2):396–430.

[3] LEVKUT M,REVAJOVA V,SLAMINKOVA Z,et al.Lymphocyte subpopulations in blood and duodenal epithelium of broilers fed diets contaminated with deoxynivalenol and zearalenone[J].Animal Feed Science and Technology,2011,165(3/4):210–217.

[4] D'MELLO J P F,PLACINTA C M,MACDONALD A M C.*Fusarium* mycotoxins:a review of global implications for animal health,welfare and productivity[J].Animal Feed Science and Technology,1999,80(3/4):183–205.

[5] NJOBEH P B,DUTTON M F,ÅBERG T,et al.Estimation of multi-mycotoxin contamination in South African compound feeds[J].Toxins,2012,4(10):836–848.

[6] STREIT E,SCHWAB C,SULYOK M,et al.Multi-mycotoxin screening reveals the occurrence of 139 different secondary metabolites in feed and feed ingredients[J].Toxins,2013,5(3):504–523.

[7] 王金勇,刘颖莉,关舒.2013年1–7月中国玉米及小麦霉菌毒素检测报告[J].中国畜牧杂志,2013,49(18):1–2,7.

[8] 程传民,柏凡,王宇萍,等.2013年四川省饲料原料中霉菌毒素污染情况调查[J].饲料博览,2014(7):38–41.

[9] 黄广明,李肖红,阳艳林,等.2012–2013年饲料及饲料原料霉菌毒素污染状况分析[J].养猪,2014(4):17–18.

[10] MINERVIN F,DELL'AQUILA M E.Zearalenone and reproductive function in farm animals[J].International Journal of Molecular Sciences,2008,9(12):2570–2584.

[11] ALM H,GREISING T,BRÜSSOW K P,et al.The influence of the mycotoxins deoxynivalenol and zearalenol on *in vitro* maturation of pig oocytes and *in vitro* culture of pig zygotes[J].Toxicology in Vitro,2002,16(6):643–648.

[12] SAMBUU R,TAKAGI M,NAMULA Z,et al.Effects of exposure to zearalenone on porcine oocytes and sperm during maturation and fertilization *in vitro*[J].Journal of Reproduction and Development,2011,57(4):547–550.

[13] HOU Y J,ZHU C C,XU Y X,et al.Zearalenone exposure affects mouse oocyte meiotic maturation and granulosa cell proliferation[J].Environmental Toxicology,2015,30(10):1226–1233.

[14] ZHU L,YUAN H,GUO C Z,et al.Zearalenone induces apoptosis and necrosis in porcine granulosa cells *via* a Caspase-3-and Caspase-9-dependent mitochondrial signaling pathway[J].Journal of Cellular Physiology,2012,227(5):1814–1820.

[15] TIEMANN U,TOMEK W,SCHNEIDER F,et al.Effects of the mycotoxins α- and β-zearalenol on regulation of progesterone synthesis in cultured granulosa cells from porcine ovaries[J].Reproductive Toxicology,2003,17(6):673–681.

[16] GAJĘCKA M,ZIELONKA Ł,DĄBROWSKI M,et al.The effect of low doses of zearalenone and its metabolites on progesterone and 17β-estradiol concentrations in peripheral blood and body weights of pre-pubertal female Beagle dogs[J].Toxicon,2013,76:260–269.

[17] CORTINOVIS C,CALONI F,SCHREIBER N B,et al.Effects of fumonisin B_1 alone and combined with deoxynivalenol or zearalenone on porcine granulosa cell proliferation and steroid production[J].Theriogenology,2014,81(8):1042–1049.

[18] DUCA R C,MABONDZO A,BRAVIN F,et al.*In vivo* effects of zearalenone on the expression of proteins involved in the detoxification of rat xenobiotics[J].Environmental Toxicology,2012,27(2):98–108.

[19] 周宏超,郭良,史嘉瑜,等.玉米赤霉烯酮中毒大鼠卵巢组织*p*53和*NF-κB*的表达[J].中国兽医学报,2013,33(8):1278–1281.

[20] STOPA E,GAJĘCKA M,BABIŃSKA I,et al.The effect of experimental exposure to low doses of zearalenone on uterine histology and morphometry in prepubertal

bitches[J].Theriogenology,2014,82(4):537–545.

[21] JIANG S Z,YANG Z B,YANG W R,et al.Effect of purified zearalenone with or without modified montmorillonite on nutrient availability,genital organs and serum hormones in post-weaning piglets[J].Livestock Science,2012,144(1/2):110–118.

[22] GAJĘCKA M,RYBARCZYK L,JAKIMIUK E,et al.The effect of experimental long-term exposure to low-dose zearalenone on uterine histology in sexually immature gilts[J].Experimental and Toxicologic Pathology,2012,64(6):537–542.

[23] YOUNG L G,PING H,KING G J.Effects of feeding zearalenone to sows on rebreeding and pregnancy[J].Journal of Animal Science,1990,68(1):15–20.

[24] KANORA A,MAES D.The role of mycotoxins in pig reproduction:a review[J].Veterinární Medicína,2009,54(12):565–576.

[25] KORAICHI F,VIDEMANN B,MAZALLON M,et al.Zearalenone exposure modulates the expression of ABC transporters and nuclear receptors in pregnant rats and fetal liver[J].Toxicology Letters,2012,211(3):246–256.

[26] ZHAO F,LI R,XIAO S,et al.Multigenerational exposure to dietary zearalenone (ZEA),an estrogenic mycotoxin,affects puberty and reproduction in female mice[J].Reproductive Toxicology,2014,47:81–88.

[27] PIZZO F,CALONI F,SCHREIBER N B,et al.*In vitro* effects of deoxynivalenol and zearalenone major metabolites alone and combined,on cell proliferation,steroid production and gene expression in bovine small-follicle granulosa cells[J].Toxicon,2016,109:70–83.

[28] SCHOEVERS E J,FINK-GREMMELS J,COLENBRANDER B,et al.Porcine oocytes are most vulnerable to the mycotoxin deoxynivalenol during formation of the meiotic spindle[J].Theriogenology,2010,74(6):968–978.

[29] MALEKINEJAD H,SCHOEVERS E J,DAEMEN I J J M,et al.Exposure of oocytes to the *Fusarium* toxins zearalenone and deoxynivalenol causes aneuploidy and abnormal embryo development in pigs[J].Biology of Reproduction,2007,77(5):840–847.

[30] RANZENIGO G,CALONI F,CREMONESI F,et al.Effects of *Fusarium* mycotoxins on steroid production by porcine granulosa cells[J].Animal Reproduction Science,2008,107(1/2):115–130.

[31] MEDVEDOVA M,KOLESAROVA A,CAPCAROVA M,et al.The effect of deoxynivalenol on

the secretion activity,proliferation and apoptosis of porcine ovarian granulosa cells *in vitro*[J].Journal of Environmental Science and Health,Part B:Pesticides,Food Contaminants,and Agricultural Wastes,2011,46(3):213–219.

[32] BARAÑAO JLS,HAMMOND J M.FSH increases the synthesis and stores of cholesterol in porcine granulosa cells[J].Molecular and Cellular Endocrinology,1986,44(3):227–236.

[33] DÍAZ-LLANO G,SMITH T K.The effects of feeding grains naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins with and without a polymeric glucomannan adsorbent on lactation,serum chemistry,and reproductive performance after weaning of first-parity lactating sows[J].Journal of Animal Science,2007,85(6):1412–1423.

[34] DEBOUCK C,HAUBRUGE E,BOLLAERTS P,et al.Skeletal deformities induced by the intraperitoneal administration of deoxynivalenol (vomitoxin) in mice[J].International Orthopaedics,2001,25(3):194–198.

[35] COLLINS T F X,SPRANDO R L,BLACK T N,et al.Effects of deoxynivalenol (DON,vomitoxin) on in utero development in rats[J].Food and Chemical Toxicology,2006,44(6):747–757.

[36] SUGIYAMA N,BARROS R P A,WARNER M,et al.ERβ:recent understanding of estrogen signaling[J].Trends in Endocrinology & Metabolism,2010,21(9):545–552.

[37] ROBINSON R S,MANN G E,LAMMING G E,et al.Expression of oxytocin,oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrous cycle and early pregnancy in cows[J].Reproduction,2001,122(6):965–979.

[38] 许琴,李建瑛,任秀梅,等.比格犬卵巢子宫内雌激素受体ERα、ERβ的免疫组织化学定位[J].中国实验动物学报,2013,21(2):17–20.

[39] PEARCE S T,JORDAN V C.The biological role of estrogen receptors α and β in cancer[J].Critical Reviews in Oncology/Hematology,2004,50(1):3–22.

[40] 王定发,彭运智,张妮娅,等.日粮中玉米赤霉烯酮和大豆异黄酮联合作用对后备母猪生殖器官发育和雌激素受体基因转录的影响[J].畜牧兽医学报,2011,42(2):243–250.

[41] QUIRK S M,COWAN R G,HARMAN R M.The susceptibility of granulosa cells to apoptosis is influenced by oestradiol and the cell cycle[J].Journal of Endocrinology,2006,189(3):441–453.

[42] MINERVINI F,GIANNOCCARO A,FORNELLI F,et al.Influence of mycotoxin zearalenone and its derivatives (alpha and beta zearalenol) on apoptosis and proliferation of cultured granulosa cells from equine ovaries[J].Reproductive Biology and Endocrinology,2006,4(1):62.

[43] KROEMER G,GALLUZZI L,BRENNER C.Mitochondrial membrane permeabilization in cell death[J].Physiological Reviews,2007,87(1):99–163.

[44] KOOK S H,SON Y O,CHUNG S W,et al.Caspase-independent death of human osteosarcoma cells by flavonoids is driven by p53-mediated mitochondrial stress and nuclear translocation of AIF and endonuclease G[J].Apoptosis,2007,12(7):1289–1298.

[45] 赵煜,周宏超,杨鸣琦,等.玉米赤霉烯酮对雌性大鼠卵巢颗粒细胞凋亡相关蛋白Fas及FasL表达的影响[J].中国兽医学报,2014,34(6):959–963.

[46] 俞亚玲.大鼠玉米赤霉烯酮中毒卵巢组织*Bcl*-2、*Bax*、*Caspsse*-3和*Caspase*-9的表达[D].硕士学位论文.杨凌:西北农林科技大学,2012.

[47] GUERRERO-NETRO H M,CHORFI Y,PRICE C A.Effects of the mycotoxin deoxynivalenol on steroidogenesis and apoptosis in granulosa cells[J].Reproduction,2015,149(6):555–561.

[48] CAPCAROVA M,KOLESAROVA A,MEDVEDOVA M,et al.Induction of Hsp70 and antioxidant status in porcine granulosa cells in response to deoxynivalenol and zearalenone exposure *in vitro*[J].International Scholarly and Scientific Research & Innovation,2014,8(3):244–249.

[49] KUBENA L F,HUFF W E,HARVEY R B,et al.Influence of ochratoxin a and deoxynivalenol on growing broiler chicks[J].Poultry Science,1988,67(2):253–260.

[50] ALM H,BRÜSSOW K P,TORNER H,et al.Influence of *Fusarium*-toxin contaminated feed on initial quality and meiotic competence of gilt oocytes[J].Reproductive Toxicology,2006,22(1):44–50.

[51] ZHU C C,HOU Y J,HAN J,et al.Effect of mycotoxin-containing diets on epigenetic modifications of mouse oocytes by fluorescence microscopy analysis[J].Microscopy and Microanalysis,2014,20(4):1158–1166.

[52] 张静,朱风华,高晨,等.呕吐毒素、玉米赤霉烯酮和烟曲霉毒素B_1单一及联合致小鼠毒性作用[J].中国畜牧杂志,2013,49(21):65–68.

[53] PIZZO F,CALONI F,SCHUTZ L F,et al.Individual and combined effects of deoxynivalenol

and α-zearalenol on cell proliferation and steroidogenesis of granulosa cells in cattle[J].Environmental Toxicology and Pharmacology,2015,40(3):722–728.

Reproductive Toxicities and Functional Mechanisms of Female Animals Induced by Deoxynivalenol and Zearalenone

GAO Shuang LIANG Zhen DEN Junliang* YANG Yanyi CHEN Yun

(*Key Laboratory of Animal Disease & Human Health of Sichuan Province*, *Key Laboratory of Environmental Hazard and Animal Disease of Sichuan Province, College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University*, *Chengdu* 611130, *China*)

Abstract：*Fusarium* mycotoxins, which included zearalenone and deoxynivalenol, are widespread in cereals and feedstuffs. Previous studies showed that ZEA and DON can result in reproductive disorders of female domestic animals *in vivo* and *in vitro*, such as the functional and morphological alterations in both reproductive organs and germ-cell, and the disorder of sex hormones secretion. This paper summarizes individual and combined reproductive toxicities of DON and ZEA in female domestic animals. Also, the related mechanisms of the two mycotoxins were discussed.

Key words: zearalenone; deoxynivalenol; female animal; reproductive toxicity; functional mechanism[1]

*Corresponding author, professor, E-mail: dengjl213@126.com （责任编辑　菅景颖）